PARIJS

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

142

ANNÉE 1973

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DELORME Chantal, épouse HUSSONNOIS

née le 28 Juillet 1945 à Vichy - Allier

Présentée et soutenue publiquement le.....1973

Une hépatite à évolution cirrhogène chez un sujet présentant un déficit sérique en alpha - I - Antitrypsine

Président : M. CACHIN, Professeur

IMP. LAPERSONNE - 78 - SARTROUVILLE

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNÉE 1973

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DELORME Chantal, épouse HUSSONNOIS

née le 28 Juillet 1945 à Vichy - Allier

Présentée et soutenue publiquement le.....1973

Une hépatite à évolution cirrhogène chez un sujet présentant un déficit sérique en alpha - I - Antitrypsine

Président : M. CACHIN, Professeur

IMP. LAPERSONNE - 78 - SARTROUVILLE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FILLE

A MON MARI

A MES PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

- Monsieur le Professeur M. CACHIN
  Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS.
  Médecins des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.F. MONSALLIER

Nous le remercions de son enseignement
et de ses conseils pour ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544713_0021

A Monsieur le Docteur S. TCHERAKIAN
Pneumologue
au Centre Hospitalier d'AUXERRE.

Qui nous a inspiré cette Thèse

A Monsieur le Docteur GAUTHIER
Anesthésiste-Réanimateur
Chef du Service de Réanimation du
Centre Hospitalier d'AUXERRE.

Qui nous a confié l'observation de cette malade

et avec qui nous avons eu l'honneur de travailler; qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

- P L A N -

I - INTRODUCTION

Le déficit en alpha-I-antitrypsine est responsable d'une atteinte pulmonaire connue depuis 1963 (ERIKSSON). L'atteinte hépatique décrite par SHARP en 1969 chez les sujets homozygotes : cirrhose de l'enfant. Puis on décrit les deux traductions cliniques du déficit associées mais successives dans le temps chez certains malades. On ne retrouve aucune observation d'une atteinte hépatique isolée chez l'adulte.

II - OBSERVATION

- L'observation de réanimation
- L'anatomie-pathologie
- Le déficit trouvé après relation fortuite entre la patiente et l'atteinte pulmonaire du père.
- Les phénotypes.

III - L'LAPHA-I-ANTITRYPSINE

- Historique
- Chimie, synthèse, rôle
- Effets sur le taux de la protéine des médications, des états pathologiques
- Méthodes de dosage
- Le déficit
- La détermination des phénotypes, leur répartition
- La transmission héréditaire (les trois théories)
- Mutations ?, chromosome porteur.
- La traduction clinique :
  - poumon
  - foie
  - atteinte mixte hépato-pulmonaire plus rare

.../..

- la fréquence des manifestations cliniques.
- La nécessité de facteurs favorisants

    . au niveau pulmonaire
    . au niveau hépatique

- Le traitement proposé

    . étiologique : antiprotéase. L'alpha-I-Antitrypsine naturelle, de synthèse.
    . Plasma-corticoïdes
    . La suppression des facteurs favorisants
    . En fait : prophylaxie génétique

IV - L'ATTEINTE HEPATIQUE DU DEFICIT

- La traduction clinique
- La traduction biologique
- La traduction histologique

    . la découverte des granules
        - microscopie optique
        - immunofuorescence
    . leur identification : l'alpha-I-antitrypsine
        - Localisation préférentielle
        - Leur plus grand nombre dans les états homozygotes ZZ
    . les hypothèses sur la raison de cette accumulation
        - Protéine anormale ?
        - Déficit enzymatique de transfert ?

- L'origine de l'atteinte hépatique

    . Rôle de l'accumulation de la protéine dans les hépatocytes atteignant ainsi les processus vitaux cellulaires (mais les ZZ normaux ont aussi une accumulation)
    . Ou inhibition d'un enzyme protéolytique important dans les hépatocytes.
    . Le facteur favorisant possible : l'antigène Australia dont l'action serait facilitée par la présence de cette accumulation intra-cellulaire.

V - DISCUSSION DE L'OBSERVATION

- Les faits certains : Le déficit
  le phénotype ZZ
- L'histologie en faveur d'une hépatite virale à évolution cirrhogène
- Les différences histologiques entre les atteintes hépatiques de la Littérature (Enfants, Adultes) et celles de la patiente.
- La question : l'atteinte virale a-t-elle été facilitée par l'existence de la tare ?

VI - CONCLUSIONS

- Si l'atteinte familiale est connue, tenter d'éviter les facteurs favorisants
- Devant une hépatite prolongée est-il intéressant de rechercher le déficit, d'établir le phénotype de façon systématique ?

INTRODUCTION

Le déficit sérique en une alpha-I-globuline, l'alpha-I-antitrypsine, a été, jusqu'alors associé à deux manifestations cliniques : un emphysème panlobulaire chez l'adulte (ERIKSSON 1963) et un ictère néonatal évoluant vers une cirrhose chez l'enfant (SHARP 1969). Ces deux pathologies peuvent exister chez un même individu. L'atteinte hépatique semble n'avoir jamais été observée, isolée, chez l'adulte. Cependant, un sujet cliniquement normal, mais ayant un pouvoir antitrypsique sérique faible n'a-t-il pas une prédisposition particulière aux hépatites à évolution cirrhogène ?.

OBSERVATION

Mlle C... Dominique, I8 ans I/2, entre le 23 février I973 dans le service de maternité pour prise pondérale excessive sur une grossesse de quatre mois environ.

Cette jeune femme, dont le poids avant la période d'aménorrhée était de 64 kg, pèse actuellement 78 kg soit une surcharge pondérale de I4 kg. Elle présente de volumineux oedèmes des membres inférieurs et une oligo-anurie, sans hypertension et avec une albuminurie discrète à 0,I5 g/l, (dosage fait avant l'hospitalisation).

A l'interrogatoire on retrouve l'apparition, depuis environ un mois :

- de vomissements répétés mais avec conservation de l'appétit.
- d'une asthénie importante
- d'oedèmes des membres inférieurs constants au cours de la journée.
- d'une augmentation du volume de l'abdomen disproportionnée par rapport à l'âge de la grossesse.
- d'une chute de la diurèse récente avec urines foncées.
- d'une diarrhée liquide claire.

La malade ne signale pas de modification de la teinte des téguments mais se souvient avoir présenté deux éruptions papuleuses non prurigineuses au cours du dernier mois.

Sur le plan gynécologique l'examen pratiqué alors montre :

- des métrorragies peu abondantes existant depuis vingt-quatre heures.
- un toucher vaginal douloureux au niveau des culs de sac, le col utérin est entr'ouvert.
- le fond de l'utérus à la palpation abdominale ne peut être perçu.

La patiente est passée dans le service de réanimation le 24 février I973 pour un bilan complet et surveillance stricte d'un traitement diurétique éventuel.

A l'entrée dans le service le 24 février I973

la malade est très asthénique, elle est normotendue à I4/8, apyrétique, son poids est de 78 kg.

L'examen révèle :

- à l'inspection : les volumineux oedèmes des membres inférieurs, violacés prenant le godet
  - un abdomen distendu, à l'ombilic déplissé, présentant une circulation collatérale discrète.
  - un subictère, net aux conjonctives
  - des hématomes importants aux points de ponctions veineuses
- L'auscultation cardiaque est normale, le pouls est à II2/mn
- La percussion des champs pulmonaires retrouve une matité de la base droite, à l'auscultation le murmure vésiculaire est diminué à ce niveau.
- La palpation abdominale est rendue difficile par l'importante distension : l'abdomen est météorisé mais mat dans les flancs, il existe un épanchement. Le foie semble augmenté de volume.
- On ne retrouve pas d'adénopathie
- L'examen neurologique est normal.

L'interrogatoire précise que l'aménorrhée existe depuis quatre mois coincidant avec l'installation progressive de l'asthénie, les oedèmes sont apparus plus tard mais précocement. La malade, primigeste, percevrait les mouvements foetaux.

Dans les antécédents, on ne note qu'un urticaire épisodique remontant à l'enfance.

Sa fratrie est composée de trois soeurs et quatre frères bien portants semble-t-il ; une jeune soeur est décédée dans la période néonatale, la patiente ignore la cause de ce décès. Sa mère, 49 ans, est en bonne santé. Son père, 56 ans, est actuellement hospitalisé dans le service de pneumologie pour une insuffisance respiratoire.

Divers examens para-cliniques sont pratiqués alors :

- Une radiographie pulmonaire qui confirme l'existence de l'épanchement pleural droit.
- Un électrocardiogramme et un fond d'oeil qui sont normaux.
- On demande par ailleurs des réactions biologiques de grossesse.

Les examens biologiques sanguins montrent :

- Une anémie à 3 350 000 éléments par mm3, une leucocytométrie normale
- des plaquettes abaissées à 75 000/mm3
- un fibrinogène inférieur à I gramme (0,27g/l)
- un temps de Quick très bas à I0 %, en fait le taux est à 25 % après addition au sérum de fibrinogène.
- un temps de lyse des euglobulines supérieur à 60 mn éliminant une protéolyse suraigue. Le test à l'éthanol du plasma est négatif.
- le ionogramme sanguin est normal à part une hyponatrémie à I30 mEq/l.

Devant ces troubles biologiques de l'hémostase et la présence de métrorragies on retient le diagnostic de coagulation intra-vasculaire disséminée. L'étiologie la plus probable étant une infection sur rétention d'oeuf mort (les réactions biologiques de grossesse sont négatives), cependant la malade est apyrétique.

On instaure un traitement héparinique de 30 mg toutes les six heures et au cours de la nuit du 24 au 25 février, on apporte six grammes de fibrinogène. Devant l'absence de fièvre on préfère attendre les résultats des prélèvements bactériologiques pour ajouter une antibiothérapie efficace.

Par ailleurs, la patiente est mise en restriction alimentaire hydro-sodée.

25 FEVRIER I973

Sur le plan clinique apparition de gastralgies intenses et de vomissements plus fréquents. La diurèse est de I 1/24 heures faite d'urines foncées.

L'abdomen est ponctionné, on évacue une ascite de trois litres, le liquide est xanthochromique, stérile, ayant les caractéristiques d'un transudat : 4,4g/l de protides, RIVALTA négatif, sans anomalies cellulaires.

L'examen de l'abdomen, après évacuation de l'épanchement, confirme l'hépatomégalie à I4 cm de hauteur, de surface lisse avec un bord inférieur mousse, sensible. La splénomégalie est modérée.

Les examens hépatiques pratiqués la veille montrent :

- Une bilirubinémie totale à 40 mg/l et conjuguée à I2 mg/l.
- Des phosphatases alcalines normales à 4,2 unités BESSEY-LOWRY, des transaminases glutamo-oxalo-acétiques discrètement élevées à 73 unités WROBLESKI et glutamo-pyruvique à I3 unités WROBLESKI.
- Un cholestérol total légèrement abaissé à IgI5/l
- Les tests de floculation sont très positifs :

  GROS (0,90 ml +++)
  MAC LAGAN (29 unités Vernes +)
  HANGER ++

Dans les urines on retrouve des sels et pigments biliaires.

L'exploration de la coagulation montre une amélioration partielle sous traitement :

- fibrinogène : I,66 g/l
- temps de Quick : inférieur à I0 %
- plaquettes : I27 000/mm3

L'héparinothérapie est poursuivie.

Le ionogramme sanguin confirme l'hyponatrémie (I29 mEq/l), avec une protidémie normale à 63,5 g/l, une glycémie à 0,74 g/l. L'élimination sodée urinaire est quasiment nulle (2 mEq/l), la concentration uréique urinaire est à I4 g/l.

26 FEVRIER I973

Dans la matinée, la malade présente un vomissement noirâtre isolé.

L'hystérométrie et la biopsie endométriale faites ce jour confirment l'invraisemblance d'une grossesse récente. L'hypothèse précédente d'une infection utérine est rejetée, l'antibiothérapie n'est pas instaurée. L'origine de cette coagulation intravasculaire disséminée reste inconnue.

Le tableau clinique d'une anasarque avec oedèmes, ascite, épanchement pleural n'est encore rattaché à aucune étiologie.

Le traitement héparinique est poursuivi, on ajoute des spironolactones : ALDACTAZINE (3 comprimés par jour).

27 FEVRIER 1973

Sur le plan clinique peu de modifications : l'ascite se reconstitue, la diurèse baisse.

L'atteinte hépatique se confirme biologiquement :

- la protidémie est normale : 61 grammes (normale = 60 à 75 g/l) mais, à l'électrophorèse, on distingue une hypoalbuminémie à 28 % soit 19 g/l (normale 53 à 63 %) avec une hypergammaglobulinémie à 65,5 % soit 43 g/l (normale 13 à 19 %).
- la fibrinémie est à 1,08 g/l marquant une diminution progressive depuis l'apport des 6 grammes le 24 février ; étant donné la durée de vie du fibrinogène exogène la synthèse est donc nulle.
- la glycémie est à 0,58 g/l.

La vitesse de sédimentation est accélérée :
85 mm à la 1ère heure,
107 mm à la 2ème heure.

L'anémie est de 2 850 000 éléments par mm3.

Les premières recherches immunologiques révèlent la présence dans le sérum de la patiente d'agglutinines irrégulières : auto-anticorps froids anti I titrant 1/32e.

L'étiologie de l'atteinte hépatique à un stade de cirrhose reste inconnue. On ne retrouve pas de notion de contage, à l'interrogatoire, en faveur d'une hépatite virale (et la recherche de l'antigène AUSTRALIA est négative), de notion d'intoxication, de prise médicamenteuse. L'hypothèse d'une maladie de système avec localisation hépatique est envisagée : s'agit-il d'une hépatite lupoïde ?. La recherche de cellules L E étant positive ce diagnostic est retenu malgré le jeune âge de la patiente et l'absence de manifestation périphérique ,

28 FEVRIER I973

La malade est consciente mais obnubilée. Les vomissements noirâtres persistent.

La tension artérielle est stable à II/7, la température est à 37°5, la perte de poids est de 2 kg depuis l'entrée.

L'apport de soluté glucosé hypertonique à I0 % a été introduit la veille. La glycémie reste cependant basse à 0,44 g/l. L'ammoniémie est peu élevée : 78 gamma/I00 ml (normale 50 gamma).

La suite des investigations immunologiques révèlent la présence dans le sérum d'anticorps antinucléoprotéines, le test d'hémoagglutination de WAALER-ROSE est positif à I/I28ème. On demande la recherche de cellules de HARGRAVES ; elles ne seront pas retrouvées dans le sang.

IER MARS I973

L'état général de la malade se dégrade rapidement avec baisse progressive de la conscience et apparition d'un coma hyperalgique avec Babinski bilatéral. La patiente est tachypnéïque, les voies aériennes s'encombrent.

La tension artérielle chute à 7 de maxima trois fois au cours de la journée revenant à la normale sous perfusion de sang (au total la malade reçoit 2 litres).

Sur le plan biologique il existe toujours une hypoglycémie à 0,44 g/l, une hypofibrinémie à 0,40 g/l. L'étude des gaz du sang confirme l'acidose métabolique : le pH est à 7,I6, le taux des bicarbonates à 6 mEq/l, l'hyperventilation compensatrice (PCO2 : I6 mm Hg) ne permet pas la correction de l'hypoxie (pression artérielle d'oxygène = 37 mm Hg, saturation de l'hémoglobine : 57 %).

La malade reçoit I 500 ml de THAM, I 000 ml de GLUCOSE à 30 %, I20 mg de Méthylprednisolone hémisuccinate de sodium et 4 grammes de fibrinogène au cours de la journée.

A 24 HEURES

Devant l'apparition d'un vomissement sanglant sur une malade inconsciente et très encombrée, on décide l'intubation trachéale et la mise sous respirateur artificiel. On apporte à nouveau des alcalins : 500 ml de Bicarbonate monosodique à 25 °/oo.

2 MARS 1973

Nouveaux épisodes de chute tensionnelle sensibles aux apports de sang. On tente l'autonomie respiratoire mais devant la cyanose rapide (saturation de l'hémoglobine à 30 %) on a une seconde fois recours à la ventilation artificielle.

La radiographie pulmonaire montre une opacité diffuse des deux champs.

La corticothérapie, l'héparinothérapie, l'apport de sérum albumine et de sang sont poursuivis.

A 15 HEURES

Une cyanose intense apparaît rapidement ; on pratique la ventilation artificielle manuelle en oxygène pure. Quelques minutes après brusque arrêt cardiaque ; le rythme reprend sous massage cardiaque externe, isoprotérénol et THAM. Extériorisation alors d'une abondante hémorragie trachéale, il devient impossible de ventiler la malade qui décède à 16 HEURES.

A la ponction pleurale post-mortem on met en évidence deux épanchements pleuraux sanglants.

L'AUTOPSIE EST FAITE LE 3 MARS 1973.

A l'ouverture de l'abdomen, on évacue une ascite de 6 litres environ.

- le foie, hypertrophié, est d'aspect clair avec de multiples nodules verdâtres fins et quelques nodules jaunâtres de taille plus importante (2 à 3 cm de diamètre).
- la rate, discrètement augmentée de volume, est de coloration normale.
- les poumons sont le siège de quelques nodules jaunâtres semblables à ceux observés à la surface hépatique.

L'EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE DES PRELEVEMENTS

Dr P. DUSSERRE (DIJON)

se résume ainsi :

LE FOIE est le siège d'une HEPATITE AIGUE NECROSANTE MAJEURE A EVOLUTION CIRRHOGENE. Le parenchyme hépatique ne persiste plus que sous la forme de petites plages hépatocytaires remaniées par de nombreuses images de nécrose et par d'importantes altérations dégénératives à type de dégénérescence granuleuse ou granulo-vacuolaire. Partout ailleurs il est remplacé par une sclérose jeune parsemée d'innombrables canalicules biliaires provenant d'une régénération métaplasique.

Il existe par ailleurs de multiples nodules de régénération hépatocytaire dysplasique de taille variable atteints le plus souvent par des phénomènes de nécrose.

A ces remaniements s'associe un discret infiltrat lympho-histio-plasmocytaire intestitiel prédominant au voisinage des zones de nécrose.

Le tableau lésionnel ainsi défini n'évoque pas une hépatite lupoïde mais une hépatite aigue très nécrosante à EVOLUTION CIRRHOGENE d'ORIGINE VIRALE PROBABLE.

Les reins sont atteints d'une tubulopathie aigüe terminale avec nécrose et dégénérescence vacuolaire prononcée de l'épithélium des tubes.

Les poumons présentent d'importants stigmates de bronchiolo-alvéolite hémorragique et fibrineuse bordante telle qu'on peut en observer chez des sujets ayant subi une réanimation avec oxygénothérapie.

Les autres viscères examinés sont sensiblement normaux ou en état d'autolyse débutante.

A noter que l'utérus et les ovaires ne possèdent aucun stigmate histologique pouvait faire évoquer un état de grossesse.

LA MISE EN EVIDENCE DU DEFICIT EN ALPHA-I-ANTITRYPSINE

Le service de Pneumologie, dans lequel est hospitalisé Monsieur Alfred C..., père de la jeune patiente, fit connaître la relation possible entre les lésions pulmonaires observées chez leur malade et la cirrhose de Mlle Dominique C...

En effet, M. C... est un insuffisant respiratoire porteur d'un emphysème pan-lobulaire localisé à la partie inférieure des poumons. Dans certains cas, cette manifestation clinique se trouve associée à un déficit en alpha-I-antitrypsine ; d'autre part, ce même déficit peut être responsable d'ictère prolongé de la période néonatale suivi de cirrhose avec hypertension portale au cours de l'enfance.

Des échantillons de sérum du père et de la fille (prèlevement fait quelques heures avant le décès) sont envoyés au Dr MK. FAGERHOL (Hôpital Ullevaal OSLO, Norvège) pour dosage de la protéine et détermination des phénotypes. Voici les résultats obtenus :

- le taux de l'alpha-I-antitrypsine évalué par dosage immunologique chez le père est de I3 % de la normale et de 38 % chez la jeune malade.

- les phénotypes de M. Alfred C... et de Mlle Dominique C... sont les mêmes : dans le système Pi (Protéase Inhibition system) se sont deux homozygotes ZZ, i.e. ; phénotype le plus souvent rencontré chez les sujets présentant les lésions pulmonaires ou hépatiques citées plus haut.

L'ALPHA-I-ANTITRYPSINE

HISTORIQUE :

En I893 HILDEBRANDT constate que "le sérum humain normal inactive la trypsine". Mais ce sont JACOBSON en I955 et SCHULTZE en I962 qui isolent l'alpha-I-antitrypsine.

En I963 deux Suédois LAURELL et ERIKSSON découvrent la possibilité d'un déficit en cette protéine au cours d'électrophorèses systématiques, déficit souvent associé à un emphysème pulmonaire grave. Et SHARP, en I969, montre que ce déficit peut être retrouvé chez des enfants atteints de cirrhose hépatique.

CHIMIE ET ROLE DE LA PROTEINE :

L'alpha-I-antitrypsine est une glycoprotéine de poids moléculaire 47 000, constituée d'une seule chaine polypeptidique et contenant I2,2 % de glucides. Elle migre, à l'électrophorèse sur gel d'agar-agar, au niveau des alpha-I-globulines. Elle représente 2 à 3 % de toutes les protéines du sérum humain.

On retrouve la protéine dans le sérum, les secrétions bronchiques, l'urine et le lait. Malgré son poids moléculaire peu élevé, il ne semble pas que l'alpha-I-antitrypsine passe la barrière placentaire. Dès la dixième semaine, on la trouve chez le foetus à une concentration voisine de celle de l'adulte et cette concentration garce ce niveau pendant tout le reste de la vie foetale.

Sa synthèse a lieu dans le foie.

Cette protéine inhibe de nombreux enzymes protéolytiques comme la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine, la thrombine, l'élastase, la collagénase, la hyaluronidase et diverses protéases provenant des leucocytes et des macrophages.

FAGERHOL & Coll. constatent chez les patients étudiés une augmentation marquée de la concentration en alpha-I-antitrypsine sous corticoïdes, contraceptifs oraux ; les inflammations, les lésions tissulaires, la grossesse ont la même influence. Le vaccin TAB augmente la concentration en alpha-I-antitrypsine chez le sujet normal, la réponse est atténuée chez les homozygotes et presque nulle pour les hétérozygotes.

ERIKSSON note que l'activité antitrypsique du sérum se répartit (à l'électrophorèse sur gel agar-agar) principalement dans la zone des alpha-I-globulines puis, à un moindre degré, dans celles des alpha-2-globulines. Une très faible fraction se situe au niveau de l'albumine et des gamma-globulines.

METHODES DE DOSAGE

- L'électrophorèse simple des protides.

Cette méthode est grossière car elle n'évalue que le taux global des alpha-I-globulines. Dans le cas d'un déficit important en alpha-I-antitrypsine on observe un creux net au niveau du pic des alpha-I-globulines.

Il existe des méthodes plus spécifiques

- Un premier groupe de méthodes consiste à apprécier le pouvoir antitrypsique du sérum.

Le principe est simple : le rôle physiologique de l'alpha-I-antitrypsine est de neutraliser totalement la trypsine libérée dans le sérum ; si l'activité antitrypsique y est insuffisante il persiste une activité protéolytique trypsique. La mesure de cette activité restante permet d'évaluer le déficit antiprotéolytique. Une grande variété de substrats a été utilisée pour estimer le taux de trypsine libre : gélatine, caséine, hémoglobine, fibrine associée à l'iode I3I puis des substrats synthétiques telle la benzoïl-arginine P nitro-alanine (BAPNA).

La capacité totale inhibitrice trypsique (TIC) est exprimée en milligrammes de trypsine inhibée par millilitre de sérum.

Les résultats varient selon les méthodes, leur valeur dépendant de la qualité de la trypsine utilisée et de sa stabilité (qui est augmentée en présence d'ions calcium).

La méthode de LAURELL et ERIKSSON pour déterminer le TIC se base largement sur celle d'ERLANGER, KOKOWSKI et COHEN (I96I), le substrat utilisé est le BAPNA qui se colore en fixant la trypsine et la réaction peut être dosée directement par spectrophotométrie.

Les chiffres normaux obtenus sont : I,07 $\pm$ 0,I2 mg de trypsine inhibés par I ml de sérum. Lorsqu'il existe un déficit on retrouve moins de 0,4 mg (sujet homozygote) et de 0,4 à 0,8 mg (état hétérozygote).

- Un second groupe de méthodes révèle de l'immunologie :

  . La technique de LAURELL utilise le principe d'immuno-électrodiffusion. Elle combine migration électrophorétique sur un gel et réaction immunologique entre l'anticorps alpha-I-antitrypsine d'un anti-sérum (de la qualité de cet immun-sérum découle l'exactitude de la méthode) et la protéine. Le pic de précipitation se forme à une hauteur proportionnelle à la quantité d'alpha-I-antitrypsine.

    Les résultats obtenus sont très précis au I/IOe de microgramme. Un autre intérêt de la méthode est sa rapidité.

  . L'immunodiffusion radiale quantitative utilise elle aussi la réaction immunologique, mais la migration dans le gel se fait par diffusion, cette diffusion est fonction de la forme et du poids moléculaire de la protéine.

    Cette technique est simple. Des plaques de gels prêtes à l'emploi sont commercialisées par BEHRINGWERKE, DADE, HYLAND, Institut Pasteur.

Ces dosages doivent être faits en dehors des états et des thérapeutiques citées plus haut, susceptibles d'influer sur le taux dans le sens d'une majoration. Les sujets présentant un déficit sérique en alpha-I-antitrypsine ont une concentration qui varie de IO à 60 % de la normale.

DETERMINATION DES PHENOTYPES.

Des variantes héréditaires de l'alpha-I-antitrypsine dans le sérum sont connues depuis I963, année où ERIKSSON et LAURELL démontrèrent le déficit constitutionnel en cette protéine.

En I965, FAGERHOL et BRAEND développent une méthode, l'électrophorèse en gel d'amidon à pH acide, permettant de détecter des protéines sériques, dites "pré-albumines", présentant un polymorphisme héréditaire.

FAGERHOL et LAURELL en I967 les identifièrent à des variantes d'alpha-I-antitrypsine.

La fréquence de ces variantes est tellement élevée que l'on peut parler de système polymorphique. L'alpha-I-antitrypsine étant un inhibiteur protéasique on appelle ce système : Système Pi.

Certaines variantes de l'alpha-I-antitrypsine sont mises en évidence par simple électrophorèse sur agar-agar (F, M, V, W, X), fractions de protéines situées derrière l'albumine.

Pour d'autres, il faut avoir recours à l'électrophorèse sur gel d'amidon à pH acide et l'immuno-électrophorèse croisée ; sur le gel d'amidon l'alpha-I-antitrypsine donne un total de 8 fractions avant l'albumine. On individualise ainsi les variantes (E, G, I, P, S, Z).

Sur ces II variantes retrouvées dans le système Pi l'alpha-I-antitrypsine commune et normale est dite M. Les formes P, S, W, Z, donnent des concentrations protéiques moins élevées que celles rencontrées normalement et ont une activité physiologique diminuée.

Les types Pi jusque là constatés sont au nombre de I7 (auxquels FAGERHOL ajouterait deux nouvelles variantes rapides) :

FF, FM, FS, FZ, IM, IS, MM, MP, MS, MV, MW, MX, MZ, SS, SZ XZ, ZZ.

Le phénotype normal Pi^M est rencontré à l'état homozygote chez 95,6 % des individus. Il domine dans toutes les populations étudiées. Cependant on note un grand polymorphisme génétique dans les populations espagnoles et portugaises, environ 25 % des habitants présentent d'autres types de Pi que le type normal MM ; on rencontre notamment le gène Pi^S.

Les personnes atteintes du déficit en alpha-I-antitrypsine possèdent le Pi homozygote type ZZ, la protéine Z est très lente et existe à une concentration très faible.

On définit donc un état homozygote et un état hétérozygote. En ce qui concerne le déficit quantitatif de la protéine, il est important pour les homozygotes ZZ et intermédiaire pour les hétérozygotes MZ, SZ.....

TRANSMISSION HEREDITAIRE

En I964, ERIKSSON relie les déficits en alpha-I-antitrypsine à une tare génétique transmise sur le mode autosomique récessif. Le caractère autosomique se trouve vérifié par l'atteinte biologique égale dans les deux sexes. Le caractère recessif suppose la seule manifestation de la tare chez les homozygotes ; mais on observe, cliniquement et biologiquement, des altérations chez des sujets hétérozygotes.

Pour FAGERHOL la transmission se ferait selon le mode codominant autosomique (expression égale des deux gènes allèles, comparable à l'expression conjointe des antigènes A et B déterminant les groupes sanguins).

Pour KOWALYSHYN le mode dominant à pénétrance incomplète serait ici en cause ; l'expression des génès pathologiques, ne serait pas constante. Ce qui expliquerait l'existence de sujets hétérozygotes et homozygotes cliniquement normaux.

En ce qui concerne la création des variantes, on suppose que des mutations surviennent lors de la synthèse de la glycoprotéine ; substitution d'amino-acides ou variations portant sur la quantité ou la qualité du composant hydrate de carbone de la molécule.

Récemment, il a été montré que les loci pour les variantes héréditaires d'alpha-I-antitrypsine et les IgG sont situés sur le même chromosome porteur.

LES EXPRESSIONS CLINIQUES DU DEFICIT

L'atteinte pulmonaire

fut la première reliée à un déficit en alpha-I-antitrypsine. En effet, en I963 LAURELL et ERIKSSON, au cours d'électrophorèses systématiques sur I 500 sérums de malades hospitalisés, notent un déficit important en alpha-I-antitrypsine chez cinq patients. Sur ces cinq cas, trois d'entre eux présentaient une maladie identique :

un emphysème pulmonaire grave

De nombreuses publications confirmèrent cette première observation et le déficit fut ensuite associé également à d'autres maladies pulmonaires : asthme, bronchite chronique.

L'âge moyen de début d'apparition des signes fonctionnels de la maladie est de 34 ans et 7 mois chez les homozygotes et 36 ans et 8 mois chez les hétérozygotes ; les manifestations cliniques ont lieu parfois tôt (I5 ans), rarement au-delà de 55 ans.

Le signe fonctionnel inaugural est en règle la dyspnée liée une fois sur deux à l'effort.

Sur le plan radiologique, on note une localisation isolée en préférentielle à la partie inférieure des poumons : il s'agit d'une diminution de la trame vasculaire associée ou non à des signes de distension, des bulles, des ectasies bronchiques, des images linéaires denses costo-phréniques uni ou bilatérales.

Les explorations fonctionnelles montrent dans un premier temps un syndrôme obstructif puis un syndrôme mixte à prédominance obstructive qui va en s'aggravant jusqu'au décès du malade. Les gaz du sang évoluent en deux phases : hypoxie modérée - hypocapnie puis hypoxémie grave et hypercapnie.

Chez les sujets homozygotes les perturbations des gaz du sang sont très importantes, l'évolution fatale se fait dans un délai de quatorze ans après le début de la maladie. Pour les hétérozygotes l'évolution est plus lente, les troubles sont moins marqués.

Sur le plan histologique les lésions observées sont :

- Une dilatation des petites bronches et des bronchioles, leurs parois sont fines, tendues avec un infiltrat inflammatoire discret.
- Un emphysème de type panacieux.

Le trait dominant et constant concerne l'atteinte des fibres élastiques aussi bien des murs alvéolaires que des parois des petites bronches et des bronchioles.

L'explication physiopathologique de ces lésions tient au rôle protecteur naturel de l'alpha-I-antitrypsine contre l'activité enzymatique permanente, au niveau pulmonaire, des protéases d'origine leucocytaires, bactériennes.

Le poumon humain semble ne contenir aucun inhibiteur protéasique spécial ce qui laisse penser que le bon état de ce tissu peut dépendre d'une concentration optimale d'inhibiteurs protéasiques dans le sérum. Lorsqu'il existe un déficit en alpha-I-antitrypsine, les protéines du tissu pulmonaire peuvent donc être lysées.

Plusieurs remarques sont à faire :

- Pourquoi observe-t-on cette localisation préférentielle aux bases ? (ce fait a été attribué à la perfusion plus importante dans ce territoire).
- Pourquoi ce déficit ne se manifeste-t-il pas par des lésions générales de la trame protéique du corps humain ?
  (Il faut noter cependant la fréquence plus élevée des ulcères gastro-duodénaux rapportés par LIEBERMAN 1969).

. L'expression clinique du déficit congénital attend plusieurs années pour se manifester. Ce fait a suggéré l'importance de l'incidence progressive de facteurs extrinsèques favorisants. Tous les auteurs s'accordent pour signaler leur conséquence défavorable. Il s'agit :

- des épisodes infectieux (qui sont la source de la libération d'enzymes protéolytiques provenant des micro-organismes, des leucocytes, des microphages).
- le tabac, la pollution atmosphérique.

Ces facteurs sont très fréquemment retrouvés dans les antécédents des patients étudiés. Il parait opportun de les éviter chez les individus de Pi ZZ dépistés.

. La fréquence du déficit en alpha-I-antitrypsine chez les sujets atteints d'emphysème varie selon les études de I à 25 % ; le taux est de IO % pour les emphysèmes apparus avant la quarantaine.

Mis à part le type Pi ZZ prédisposant, on retrouve dans la littérature les Pi SZ (qui s'associe à un emphysème sévère parfois) et SS.

L'atteinte hépatique

fut décrite secondairement en I969 par SHARP, BRIDGES, KRIVIT, FREIER. Un déficit sérique en alpha-I-antitrypsine, trouvé à l'électrophorèse, chez un premier enfant hospitalisé pour une cirrhose, conduisit les auteurs à la découverte de dix autres cas semblables chez des enfants appartenant à six familles différentes. Les auteurs ayant pris soin d'éliminer les autres causes de cirrhose de l'enfant : galactosémie, tyrosinose congénitale, maladie de Wilson, malformations des voies biliaires.

D'autre part, les enfants présentant ces mêmes maladies responsables de cirrhose n'avaient pas, dans l'étude de SHARP, de déficit en alpha-I-antitrypsine.

L'expression hépatique du déficit sera détaillée au chapître suivant.

On relève dans la littérature des

atteintes mixtes hépatique et pulmonaire.

(l'une survenant toujours avant l'autre mais dans un ordre chronologique variable).

- en 1967 : GANROT, LAURELL et ERIKSSON mentionnent, dans leur rapport sur le déficit en alpha-1-antitrypsine chez les emphysémateux, le décès de deux des patients étudiés lié à une cirrhose hépatique.

- en 1971 : GHERARDI rapporte l'observation d'un adulte de 41 ans porteur d'un déficit en alpha-1-antitrypsine ayant présenté des lésions hépatiques et pulmonaires.

- en 1972 : DE LELLIS, BALOGH, NERK, CHIRIFE décrivent l'apparition progressive d'anomalies des tests hépatiques chez un adulte porteur d'un emphysème panlobulaire.

- en 1973 : GLASGOW, LYNCH, HERCZ, LEVISON, SASS-KORTSAK observent, pour la première fois, chez l'enfant cette double atteinte.

  Il s'agit de deux frères ayant présenté chacun un ictère prolongé de la période néonatale. L'atteinte hépatique de l'un évolue progressivement vers une cirrhose avec hypertension portale nécessitant une dérivation porto-cave ; après l'intervention le jeune patient développe un emphysème panlobulaire généralisé. Il décède à onze ans d'une hémorragie interne abdominale. Son frère, à l'âge de 12 ans et demi, présente des lésions hépatiques cliniques, avec une biologie très peu perturbée et un emphysème pulmonaire radiologique.

Voici donc les lésions observées, jusqu'à ce jour, associées à un déficit en alpha-1-antitrypsine.

Quelle est LA FREQUENCE DE CE DEFICIT ? et

Quelle est LA FREQUENCE DE SES MANIFESTATIONS CLINIQUES ?

Les chiffres rapportés sont variables :

- L'étude initiale d'ERIKSSON sur 6 995 sujets suédois comporte quatre homozygotes et quinze hétérozygotes.
- En FRANCE, LEMERCIER sur 2 02I donneurs de sang retrouve quatre hétérozygotes et aucun homozygote.
- En NORVEGE, FAGERHOL donne un taux d'homozygotes égal à 2 pour IOOO, ce qui fait I2 individus ZZ par année.

Sur ces chiffres globaux, quel sera le nombre de sujets présentant des lésions pulmonaires ou hépatiques ?.

FAGERHOL estime, chez les homozygotes ZZ, à :

- 20 à 30 % la fréquence des cirrhoses précoces avec évolution fatale avant l'âge adulte.
- 50 à 60 % celle de l'emphysème de l'adulte avec ou sans atteinte hépatique associée.
- IO à 20 % des homozygotes ne présentent pas, selon lui, de manifestations cliniques évidentes mais cependant latentes.

LA THERAPEUTIQUE

L'idéal serait de fournir à l'individu présentant un déficit sérique, l'alpha-I-antitrypsine qui lui fait défaut. En I969, KUEPPERS et FALLAT isolèrent une alpha-I-antitrypsine naturelle qui s'est malheureusement avérée inutilisable, car de durée de vie trop brève (quatre jours). Les recherches afin d'obtenir une alpha-I-antitrypsine de synthèse active et de durée de vie plus longue, sont, jusqu'à présent restées infructueuses.

D'autres inhibiteurs protéasiques du sérum pourraient avoir une action favorable supplétive ; il faut cependant savoir que :

les dosages de l'antitrhombine II et de l'alpha-2-macroglobuline, effectués chez les enfants de Pi ZZ atteints de cirrhose hépatique, sont revenus normaux.

Toujours dans le but de pallier au défaut antiprotéolytique du sérum, on a pu suggérer les transfusions de plasma humain.

Théoriquement, il serait logique d'instaurer une corticothérapie ceci pour deux raisons :

La première est l'action directement favorable des corticoïdes sur le taux sérique d'alpha-I-antitrypsine.

La seconde est liée à leurs propriétés anti-inflammatoires contribuant à réduire le nombre des leucocytes et des macrophages dans le tissu pulmonaire.

Il faut savoir cependant que, même chez un ihdividu de Pi ZZ, il peut y avoir une augmentation spontanée importante de la concentration en alpha-I-antitrypsine sous l'influence d'une inflammation, d'une lésion tissulaire, d'un traitement chirurgical.

En fait, les mesures prophylactiques chez les sujets présentant un déficit sérique sont les seules, actuellement, susceptibles d'avoir une action relative.

- La suppression des facteurs favorisants est souhaitable :
  - Il parait opportun de traiter les infections pulmonaires de ces sujets.
  - De leur déconseiller l'usage du tabac, les séjours dans des atmosphères polluées et les professions comportant la nécessité d'un effort physique important ou répété.

Une prévention génétique parait, en théorie, le moyen le plus sûr d'éviter l'apparition des lésions pulmonaires et des cirrhoses de l'enfant. Elle consisterait à déconseiller les mariages consanguins dans les familles touchées ; les individus hétérozygotes apparemment sains pouvant engendrer des enfants de Pi ZZ exposés et prédisposés aux altérations tissulaires décrites.

ETUDE DE LA MALADIE HEPATIQUE ASSOCIEE AU DEFICIT SERIQUE ANTITRYPSIQUE

On peut distinguer deux étapes à cette étude :

- La première est liée à l'observation de SHARP en 1969.

Cet auteur constate, chez des enfants atteints de cirrhose d'étiologie jusqu'alors inconnue, un déficit en alpha-I-antitrypsine. Afin de préciser ce fait, d'affirmer son originalité, le taux sérique d'alpha-I-antitrypsine chez d'autres cirrhoses, d'étiologie connue, de l'adulte et de l'enfant, est évalué : il se révèle être normal. L'association est donc particulière.

A la suite de cette observation princeps, on relève dans la littérature plusieurs cas semblables. Chez l'enfant, la cirrhose est associée ou non à l'atteinte pulmonaire ; chez l'adulte, elle ne parait jamais isolée mais toujours associée à une maladie pulmonaire.

- la seconde est marquée par les découvertes histologiques.

A l'examen des biopsies ou des prélèvements d'autopsie du parenchyme hépatique, des sujets ayant un taux sérique en alpha-I-antitrypsine abaissé, on observe le stockage intracellulaire d'une certaine substance. Cette substance est ensuite reconnue être une glycoprotéine similaire à l'alpha-I-antitrypsine. De cette constatation découle deux remarques :

- Quel est le rôle de cette accumulation hépatique dans la génèse de la maladie hépatique elle-même ?
- Pourquoi existe-t-il une surcharge hépatique en alpha-I-antitrypsine chez les sujets présentant un déficit sérique en alpha-I-antitrypsine ?

LA MALADIE HEPATIQUE

Il n'existe pas de description clinique précise, de troubles biologiques typiques de la maladie hépatique. Elle s'observe chez l'enfant mais peut cohabiter chez l'adulte avec un emphysème panlobulaire. Comme cela a déjà été signalé, il ne semble pas qu'elle soit constatée, isolée chez l'adulte.

A la maladie de l'enfant on peut décrire trois phases :

- La phase d'ictère

s'étend des premiers jours de la naissance (du 5ème jour à un mois selon les observations) jusqu'à l'âge de deux mois et demi à huit mois. Il s'agit donc d'un ictère prolongé. Cliniquement, il se présente comme un ictère cutanéo-muqueux d'intensité variable avec urines foncées et selles décolorées.

Il s'accompagne d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

Sur le plan biologique, l'aspect rétentionnel se confirme :

. bilirubinémie élevée à prédominance conjuguée.

. cholestérol sanguin élevé.

. augmentation du taux des phosphatases alcalines.

Il existe des sels et pigments biliaires dans les urines. Par ailleurs les transaminases sont à un taux variable, le plus souvent discrètement élevées ; les tests de floculation sont diversement perturbés.

On retrouve aussi une anémie hypochrome ou normochrome, parfois des troubles de l'hémostase sensibles à l'apport de vitamine K.

A ce stade, les recherches étiologiques restent vaines : incompatibilité foeto-maternelle, syphilis, hépatite, galactosémie, tyrosémie, maladie de Wilson ...

Il faut noter que dans cette première période une électrophorèse des protides est souvent demandée ; elle est considérée comme normale ; il existe cependant alors une diminution nette du pic des alpha-I-globulines qui passe inaperçue.

La persistance de cet ictère d'allure rétentionnelle conduit, dans beaucoup d'observations, à la laparotomie exploratrice afin d'éliminer une atrésie des voies biliaires et pour faire une biopsie hépatique. Les voies biliaires sont normales, le foie est dur, volumineux de couleur sombre. Les résultats de l'étude histologique (détaillés secondairement) sont en faveur d'une fibrose cholostatique.

Aucune étiologie précise n'est attribuée à cet ictère prolongé si le déficit protéique n'est pas remarqué.

- La phase de régression de l'ictère

est en fait une période de latence.

Le teint ictérique de l'enfant disparait mais il persiste souvent des anomalies cliniques et biologiques.

L'hépatomégalie et la splénomégalie restent présentes.

Sur le plan biologique, les signes de rétention se modifient de façon variable, le taux de cholestérol se normalise mais fréquemment celui des phosphatases alcalines est au-dessus de la normale.

Sur le plan général : le développement staturopondéral de l'enfant n'est pas satisfaisant.

- La dernière période est marquée par l'apparition progressive des signes d'hypertension portale qui dominent le pronostic.

L'hépatomégalie, la splénomégalie augmentent encore. Une circulation collatérale de la partie supérieure de l'abdomen se développe, le patient présente des poussées d'oedèmes et d'ascite. Les hémorragies digestives, par rupture des varices oesophagiennes, surviennent parfois.

A ce stade, on note des troubles de la crasse sanguine, une thrombocytopénie, une anémie. Les protides sanguins sont abaissés, avec hypoalbuminémie, hypergamme-globulinémie. Il existe une rétention anormale de la Bromo-sulfophtaléine. Une dérivation veineuse porto-cave s'impose parfois.

Dans l'observation de GLASGOW (I973), de deux jeunes patients présentant une atteinte hépato-pulmonaire, c'est au décours de ce type d'intervention qu'un des enfants fait des infections pulmonaires récurrentes dont la persistance et l'importance étonnent les auteurs ; l'emphysème panlobulaire apparait secondairement.

L'évolution clinique de cette manifestation hépatique se résume donc ainsi :

- Ictère néonatal prolongé de type rétentionnel
- Régression de l'ictère avec persistance variable de signes cliniques et biologiques.
- Développement d'une hypertension portale dont dépend le pronostic vital.

Dans le cas de l'adulte, les troubles hépatiques viennent se surajouter à la pathologie pulmonaire. Les rares observations de cette double manifestation du déficit antitrypsique ne permettent pas de définir un profil clinique typique.

Dans l'observation de GHERARDI (I97I) le patient, âgé de 4I ans, emphysémateux présente un épisode ictérique transitoire, seule manifestation des lésions hépatiques découvertes à l'autopsie. Il s'agit d'une cirrhose biliaire et l'histopathologie s'apparente à celle de l'enfant.

L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Lors des laparotomies exploratrices faites dans un but diagnostic chez l'enfant, le foie se présente macroscopiquement comme :

- augmenté de volume
- dur
- verdâtre
- légèrement grânuleux.

Les différentes études histologiques retrouvent les mêmes éléments sauf en ce qui concerne l'existence ou l'intensité de la stase biliaire ; En effet sa présence s'observe surtout chez l'enfant au cours des premiers mois de l'évolution de la maladie, c'est-à-dire au stade d'ictère prolongé.

Les traits caractéristiques en microscopie optique sont :

- Une stase biliaire intralobulaire, intracanaliculaire
- Une fibrose périlobulaire portale, se prolongeant par quelques travées intralobulaires.
- Une prolifération minime de néocanalicules biliaires.
- Un infiltrat inflammatoire au niveau de la fibrose fait de macrophages, lymphocytes, granulocytes neutrophiles et éosinophiles.
- Les hépatocytes sont dilatés, leur cytoplasme est clair, finement grânuleux.
- Les veines centrolobulaires, les vaisseaux des espaces portes sont normaux.

Chez ces enfants ictériques, l'étendue de la stase intracanaliculaire, l'absence de prolifération interlobulaire de néocanalicules biliaires et de dépôts de bile dans ces canaux, suggèrent que l'origine de cette cholostase est à l'intérieur des lobules eux-mêmes.

Chez l'adulte : la stase biliaire disparait, la fibrose portale se retrouve, les infiltrats inflammatoires sont discrets et faits préférentiellement de lymphocytes, la prolifération de ductules biliaires est nette dans certains cas, discrète ailleurs, il existe une stéatose peu importante, focalisée.

En immunofluorescence SHARP découvre l'existence d'une accumulation intra-hépatocytaire d'alpha-I-antitrypsine. Depuis ces travaux, ce stockage intracellulaire a été retrouvé chez d'autres enfants cirrhotiques et déficients en alpha-I-antitrypsine (FAGERHOL I972 ; GLASGOW I973) et chez des adultes emphysémateux (LIEBERMAN I972 ; DE LELLIS I972).

- En microscopie optique :

. FAGERHOL retrouve, dans toutes les biopsies hépatiques examinées, aussi bien des adultes que des enfants ayant un pouvoir antitrypsique faible, la présence d'un fin pigment granuleux brun grisâtre intra-hépatocytaire.

Ce pigment s'observe surtout dans les cellules périportales, il est absent des cellules de Küpffer et des zones fibreuses. Il se distingue de l'hémosidérine et de la bile.

. LIEBERMAN - DE LELLIS

constatent, chez des patients emphysémateux, dans les hépatocytes de la périphérie du lobule la présence de globules intracytoplasmiques anormaux. Leur diamètre varie de 3 à 40 microns, ils sont éosinophiles et P.A.S. positifs. Leur nombre diffère d'une cellule à l'autre : certaines cellules en sont truffées, d'autres n'en contiennent qu'une petite quantité.

Ces globules se révèlent être composées d'une glycoprotéine.

- L'immunofluorescence

a permis à SHARP d'identifier cette glycoprotéine : une anti-antitrypsine, d'un anti-sérum spécifique, marquée à la fluoresceïne, se fixe sur les dépôts intracytoplasmiques. Il s'agit donc d'une accumulation intra-hépatocytaire d'alpha-I-antitrypsine.

- En microscopie électronique :

Les caractéristiques ultra-structurales de ces globules sont identiques à celles des corps cytopasmiques : ils sont entourés d'une seule membrane irrégulièrement bosselée, à l'intérieur de laquelle on distingue un matériel amorphe, homogène de densité moyenne.

Par ailleurs les citernes du réticulum endoplasmique rugueux sont souvent dilatées et contiennent une substance microfibrillaire rappelant les glycoprotéines d'autres systèmes cellulaires. Le contenu des globules anormaux est le même que celui du reticulum : les microfibrilles y forment un fin réseau et leur diamètre varie de 25 à 50 Angstroms.

Ces particules anormales intrahépatocytaires ont été remarquées, non seulement chez les patients ayant une maladie hépatique ou pulmonaire associée à un déficit en alpha-I-antitrypsine mais aussi chez les individus cliniquement normaux ayant un type Pi ZZ, MZ ou SZ. FAGERHOL estime chez les individus à phénotype ZZ que 20 à 60 % de leurs hépatocytes contiennent des dépôts abondants d'alpha-I-antitrypsine.

E N R E S U M E :

Il a été observé à l'examen histologique du parenchyme hépatique la présence de corps cytoplasmiques anormaux intrahépatocytaires chez les individus présentant un déficit antitrypsique d'importance variable. Ces particules, identifiées secondairement à l'alpha-I-antitrypsine, se situent préférentiellement dans les cellules périportales. Elles sont retrouvées non seulement chez les individus de type Pi ZZ mais aussi MZ et SZ.

Il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre le degré de l'atteinte hépatique et l'importance de l'accumulation d'alpha-I-antitrypsine dans le foie. Par contre, on peut établir une relation certaine entre le niveau du déficit sérique et l'intensité de la surcharge hépatique.

Cette découverte histologique récente d'une surcharge cellulaire hépatique d'alpha-I-antitrypsine, chez des sujets ayant par ailleurs un pouvoir antitrypsique faible, amène plusieurs réflexions :

- Pourquoi l'alpha-I-antitrypsine est-elle présente en abondance dans son lieu de synthèse alors qu'elle se trouve en défaut dans le sérum ?

  . SHARP a montré que le déficit en alpha-I-antitrypsine est bien lié à un trouble de la synthèse hépatique : il a obtenu une complète normalisation de la concentration sérique d'alpha-I-antitrypsine après une greffe hépatique chez un de ses patients.

  . Il a le premier émis l'hypothèse que l'alpha-I-antitrypsine intrahépatocytaire stockée est une glycoprotéine de structure anormale. Les mécanismes enzymatiques de transfert sont alors incapables de reconnaître cette molécule : le transport extra-cellulaire de la protéine est bloqué.

  Inversement on peut évoquer la responsabilité d'une anomalie première du système enzymatique de transfert.

  Ce système enzymatique lié au passage hors de l'hépatocyte de la glycoprotéine doit être très spécifique, les autres protéines sériques étant normalement libérées par le foie.

  . Les différentes variantes d'alpha-I-antitrypsine, associées à un déficit, migrent dans un champ électrique plus lentement que la protéine normale. Ainsi une différence de charge ionique ou une différence de poids moléculaire suffisent à expliquer pourLIEBERMAN ce stockage de la protéine non libérée par la cellule hépatique.

  . Et sur le plan génétique FAGERHOL explique cette formation d'une protéine anormale par une mutation.

Une seconde remarque s'impose :

- Quel est le rôle de l'accumulation cellulaire d'alpha-I-antitrypsine dans la génèse de la maladie hépatique.

  . S'agit-il d'une atteinte directe des processus vitaux de la cellule par la surcharge protéique ?

  . L'alpha-I-antitrypsine en excès interfère-t-elle avec des enzymes protéolytiques importants, intervenant dans la détoxication des protéines et des peptides arrivant avec le flux portal ?

  Cette hypothèse de l'effet direct de l'accumulation sur la formation des lésions hépatiques n'est pas compatible avec l'existence d'individus cliniquement normaux mais porteurs de cette surcharge cellulaire (sujets sains de phénotypes ZZ, MZ et SZ).

  Il faut donc supposer que d'autres facteurs sont responsables. En ce qui concerne l'atteinte pulmonaire liée au déficit sérique, il existe des éléments favorisants certains comme le tabac, les poussières et les infections. Actuellement, tous les auteurs pensent que des facteurs extrinsèques défavorables sont nécessaires au développement de la maladie hépatique, mais ils ne peuvent les définir.

  LIEBERMAN retient comme facteur péjoratif l'antigène Australia ; cependant FAGERHOL infirme cette hypothèse car jamais cet élément n'a été positif chez ses patients.

  Malgré ces opinions différentes, il semble logique de penser que la surcharge hépatocytaire en alpha-I-antitrypsine fragilise les cellules vis-à-vis d'agents extérieurs comme l'antigène Anstralia.

Ces hypothèses pathogéniques sont intéressantes à considérer sur le plan thérapeutique. En effet, si les lésions hépatiques sont liées à une accumulation intracellulaire, le traitement substitutif par l'alpha-I-antitrypsine naturelle ou de synthèse peut être inefficace. Il serait donc préférable de rechercher les possibilités de stimuler ou de déclancher les mécanismes de libération de l'alpha-I-antitrypsine par le reticulum endoplasmique.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

Cette observation rapporte le cas d'une cirrhose d'évolution rapidement défavorable chez une patiente de I9 ans. Sa particularité, avant la connaissance du déficit protidique sérique, est liée à :

- l'âge de la malade
- l'absence d'une symptomatologie hépatique antérieure
- l'évolution
- l'étiologie qui reste obscure.

Au total, sur un terrain antérieurement sain, apparait une cirrhose hépatique dont la cause est indéterminée. Il faut cependant noter la présence de certains éléments apportés par l'immunologie : anticorps antinucléaires, auto-anticorps froids, réaction de Waaler Rose positive.

En fait, c'est l'étude anatomo-pathologique qui oriente vers le diagnostic d'hépatite virale probable à évolution cirrhogène. On retrouve une cirrhose avec : multiples nodules de régénération dysplasique, sclérose jeune parsemée d'innombrables canalicules biliaires ; associée à une nécrose cellulaire massive et à une dégénérescence granulo-vacuolaire majeure.

Le diagnostic d'hépatite virale à évolution cirrhogène est retenu malgré l'absence de phase ictérique reconnue chez la patiente, l'absence de l'Antigène Australia. Cependant la coexistence histologique d'une cirrhose hépatique et d'une nécrose cellulaire massive est troublante. Il faut admettre soit que l'hépatite, qui continue à progresser, ait déjà provoqué la formation d'une cirrhose, soit que l'existence de la cirrhose est primitive et l'atteinte virale secondaire. Dans les deux cas la cirrhose hépatique est une particularité qui permet de rapprocher le cas de cette malade de celui des enfants ictériques puis cirrhotiques déficients en alpha-I-antitrypsine.

Après connaissance du déficit sérique protidique (taux à 38 % de la normale et alors que la malade recevait des corticoïdes) un nouvel examen des prélèvements histologiques est fait afin de déceler la présence éventuelle de corps cytoplasmiques hépatocytaires anormaux (Dr DUSSERRE - DIJON) :

"La recherche des globules intra-cellulaires s'est avérée négative après coloration par le P.A.S en raison des altérations nécrotiques et dégératives majeures des hépatocytes. En effet, il ne persiste plus que des petites plages hépatocytaires atteintes

d'une nécrose massive et d'une dénérescence granulovacuolaire majeure, à ces lésions se surajoute une autolyse cadavérique assez marquée. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que les sigmates cytologiques d'un trouble enzymatique aient totalement disparu".

Malgré cette réponse négative l'on peut supposer que cette jeune patiente ayant un déficit sévère en alpha-I-antitrypsine et un phénotype homozygote ZZ dans le système Pi, a été porteuse de ce dépôt intrahépatocytaire d'alpha-I-antitrypsine. Ces éléments histologiques sont, de façon constante, retrouvés chez les sujets de type Pi ZZ, MZ et MS.

La question que l'on se pose alors est la suivante : l'atteinte cirrhotique de cette malade existait-elle depuis l'enfance, évoluant à bas bruit ou succède-t-elle à une hépatite virale anictérique ?. L'absence d'élément apporté par l'interrogatoire ne permet pas d'opter. Et la question reste entière : chez les sujets déficients en alpha-I-antitrypsine, la cellule hépatique, contenant un dépôt protidique anormal se trouve-t-elle fragilisée vis à vis du virus de l'hépatite virale ?. Ces individus sont-ils prédisposés aux cirrhoses hépatiques ?

L'hypothèse du virus de l'hépatite en tant qu'élément favorisant la survenue de la cirrhose, évoqué dans le cas des enfants déficients en alpha-I-antitrypsine et cirrhotiques, est retenu par LIEBERMAN et rejeté par FAGERHOL. LIEBERMAN pense à une transmission virale in utéro de la mère à l'enfant. Les rares adultes emphysémateux de la littérature ayant présenté des altérations hépatiques évoluant vers la cirrhose ne permettent pas d'apporter un élément sûr venant appuyer cette théorie ou s'opposant à elle.

Il faut cependant noter l'épisode ictérique transitoire du malade de GHERARDI pouvant témoigner d'une atteinte virale éventuelle à l'origine de la cirrhose.

Afin de retenir cette hypothèse ou de la rejeter serait-il alors intéressant de doser l'alpha-I-antitrypsine de tous les patients présentant une hépatite virale d'évolution atypique et notamment dans les cas de cirrhose post-hépatitique ? Cette recherche ne pouvant apporter, actuellement, aux sujets concernés aucune amélioration thérapeutique liée au déficit mais permettant, dans une certaine mesure, d'éviter aux autres individus déficients en alpha-I-antitrypsine tout contage néfaste.

Lorsqu'un adulte porteur d'un emphysème pan-lobulaire ou un enfant porteur d'une cirrhose sont reconnus déficients en alpha-I-antitrypsine, une étude génétique des membres de la famille est souhaitable. La détermination des phénotypes dans le système Pi, l'évaluation du taux d'alpha-I-antitrypsine permettront de dépister les sujets atteints. Ceci afin d'éviter à ces individus le contact avec des facteurs favorisants pulmonaires ou hépatiques susceptibles d'influer sur le développement des lésions.

C O N C L U S I O N

Cette observation rapporte le cas d'une hépatite à évolution cirrhogène rapide chez un adulte jeune présentant, par ailleurs, un déficit sérique en alpha-I-antitrypsine. Elle ne permet pas d'affirmer, chez les sujets déficients en alpha-I-antitrypsine ayant une hépatite, l'évolution préférentielle vers la cirrhose post-nécrotique. Cependant parmi les porteurs de la tare certains enfants présentent des ictères prolongés suivis de cirrhose ; pourquoi les adultes apparemment sains n'auraient-ils pas une prédisposition à ce type de lésion hépatique ?

Il serait peut-être utile de mesurer, de façon systématique, le taux sérique d'alpha-I-antitrypsine des individus développant des hépatites prolongées. Si ce taux se révèle abaissé, il serait souhaitable d'établir les phénotypes de la famille du sujet, en vue d'une prophylaxie possible.

- ALPER (C. A.), JOHNSON (A. M.) : Alpha-I-antitrypsin deficiency and disease. Pediatrics 46, 6 : 837 - 840, I970.

- BIGLER (A.), KANNER (R. E.), KLAUBER (M. R.), WATANABE (S.), RENZETTI (A. D.) : Pathologic patterns of chronic obstructive pulmonary disease in patients with normal and deficient levels of alpha-I-antitrypsin. Am. J. Of. Méd 54 : 706 - 7I2, I973.

- CHEVREL (C.) : Particules intrahepatocytaires au cours du déficit en alpha-I-antitrypsine. Nouv. Press. Méd. 2 : 454, I973

- CRAIG (J. M.), LANDING (B. H.) : Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. Arch. Path. (Chicago), 54 : 32I, I952.

- DE LELLIS (R. A.), BALOGH (K.), MERK (F. B.), CHIRIFE (A. M.) : Distinctive hepatic cell globules in adult alpha-I-antitrypsin deficiency. A histochemical, immunohistochemical and ultratructural study. Arch. Pathol. 94 : 308 - 3I6, I972.

- ERIKSSON (S.) : Pulmonary emphysema and alpha-I-antitrypsin deficiency. Act. Med. Scand I75 : I97, I964

- ERIKSSON (S.) : Studies in alpha-I-antitrypsin deficiency. Acta. Med. Scand. I77 (Suppl) : I, I965.

- FAGERHOL (M. K.), LAURELL (C. B.) : The polymorphism of "prealbumins" and alpha-I-antitrypsin in human sera. Clin. Chim. Acta I6 : I99, I967.

- FAGERHOL (M. K.) : Genetic of the Pi system. Pulmonary emphysema and proteclysis I972.

- FAGERHOL (M. K.) : The incidence of alpha-I-antitrypsin variants in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary emphysema and proteolysis I972.

- FAGERHOL (M. K.) : Le système des Pi, sa génétique et ses rapports avec les maladies. Le poumon et le coeur 27 n° I : 4I - 50, I97I.

- FAGERHOL (M. K.), MATLARY (A.), ELGJO (K.), MUNTHE (E.) : Neonatal cholestasis in alpha-I-antitrypsin deficient children. Acta Peadiat Scand 6I : 632 - 642, I972.

- GANS (H.), SHARP (H. L.) et TAN (B. H.) : Antiprotease deficiency and familial infantile liver cirrhosis. Surg. Gynec. Obstet., I29 : 289, I969.

- GEDDE-DAHL (T. Jr.), FAGERHOL (M. K.), COOK (P. J. L.) et ROADES (J.) : Autosomal linkage between the Gm and Pi loci in man. Ann. Hum. Genet. 35 : 393, I972.

- GHERARDI (G. J.) : Alpha-I-antitrypsin deficiency and its effect on the liver
Hum. Path 2 : I73 - I75, I97I.

- GLASGOW (J. F. T.), HERCZ (A.), LESISON (H.) : Alpha-I-antitrypsin deficiency in a association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in tow sibs.
Amer. J. Med. 54 : I8I - I94, (Fév) I973.

- GORDON-(H. W.), DIXON (J.), ROGERS (J. C.), MITTMAN (C.), LIEBERMAN (J.) : Alpha-I-antitrypsin accumulation in livers of emphysematous patients with alpha-I-antitrypsin deficiency.
Hum. Path. 3 : 36I, I972.

- GUBERT (J. P.), GALLET (J. P.), BABINET (J. M.), SAINT-JACQUES (J.) : Cirrhose infantile et déficit en alpha-I-antitrypsine. A propos d'une observation.
Ann. Pediat. 2I, n° 5 : 463 - 467, I973.

- JOHNSON (A. M.) et ALPER (C. A.) : Deficiency of alpha-I-antitrypsin in childhood liver disease.
Pediatrics. 46,6 : 92I - 925, I970.

- KOWALYSHYN, STALINE (L. R.) : Familial emphysema associated with antitrypsin deficiency.
Dis. Chest. 55 : 285, I969.

- KUEPPERS (F.), FALLAT (R. U.) : Alpha-I-antitrypsin deficiency a defect in protein synthesis.
Clin. Chim. Acta 24 : 40I, I969.

- LABADIE (P.) : L'alpha-I-antitrypsine glycoprotéine d'actualité.
La Rev. du Prat. 23, 3I : 2 876, I973.

- LAURELL (C. B.), ERIKSSON (S.) : The electrophoretic alpha-I-globulin pattern of serum in alpha-I-antitrypsin deficiency.
Scand. J. Clin. Lab invest. I5 : I32, I963.

- LAURELL (C. B.), KULLANDER (S.) and THORELL (J.) : Effect of administration of a combined estroten-progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2I : 337, I968.

- LIEBERMAN (J.), MITTMAN (C.) and GORDON (H. W.) : Alpha-I-antitrypsin in livers of patients with emphysema. Science, I75 : 63, I972.

- ROCHEMAURE (J.), LEBEAU (B.), ANDREUX (J. P.), BREDON (M.), MEYER (A.) : La recherche des déficits en alpha-I-antitrypsine parmi 200 patients hospitalisés dans un service de pneumologie.
Rev. Tuberc. 37 : 4I - 54, I973.

- ROCHEMAURE (J.), LEBEAU (B.) : Deficits en alpha-I-antitrypsine au cours des bronchopneumopathies chroniques.
Nouv. Press. Med. 2, n° I3 : 843, I973.

- SHARP (H. L.), FREIER (E. F.), BRIDGES (R. A.) : Alpha-I-globulin deficiency in a familial infantile liver disease.
Ped. Res. 2 : 298, I968.

- SHARP (H. L.), BRIDGES (R. A.), KRIVIT (W.) and FREIER (E. F.) : Cirrhosis associated with alpha-I-antitrypsin deficiency : a previously unrecognized inherited disorder.
J. Lab. Clin. Med. 73 : 934, I969.

- SHARP (H. L.) : Alpha-I-antitrypsin deficiency.
Hospital Practice, 6 : 83, I97I.

- TALAMO (R. C.), ALLEN (J. D.), KAMAN (M. G.), AUSTEN (K. F.) : Hereditary alpha-I-antitrypsin deficiency.
New. Engl. J. Med. : 278 - 345, I968.